



Аналіз лікарських препаратів

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

<http://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/pharm-chas>



УДК 543.42.062.544.77.547.633.6

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.2.10181>

ПРОТОЛІТИЧНІ РІВНОВАГИ 3-(ТРИФЛУОРОАЦЕТИЛ)ІМІДАЗО[1,2-а]ПІРИМІДИНУ В МІЦЕЛЯРНИХ РОЗЧИНАХ АНІОННОЇ ТА ЦВІТЕР-ІОННОЇ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНОЇ РЕЧОВИНИ

О. О. Завада¹, Н. О. Водолазька², І. О. Журавель³

Харківський національний медичний університет¹

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна²

Харківська медична академія післядипломної освіти³

o.o.zavada@ukr.net

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
12.03.2019

Після доопрацювання / Revised:
04.04.2019

Прийнято до друку / Accepted:
15.04.2019

Ключові слова:

імідазол;
константа дисоціації;
міцелярні розчини;
поверхнево-активні речовини;
спектри поглинання.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Дослідження протолітичних властивостей та спектральних характеристик протигрибкової субстанції 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-а]піримідину в міцелярних розчинах аніонної та цвітер-іонної поверхнево-активних речовин.

Матеріали і методи. У роботі використано стандартну спектрофотометричну методику з потенціометричним контролем рН водної фази.

Результати й обговорення. У водних розчинах 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-а]піримідину існують дві протолітичні рівноваги: в лужних розчинах спостерігається молекулярна депротонувана форма R ; форма HR^+ існує в діапазоні рН від 7 до 4, дикатіон H_2R^{2+} існує у середовищі з рН < 1. У роботі досліджено кислотно-основні властивості та спектральні характеристики 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-а]піримідину у міцелярних розчинах поверхнево-активних речовин (ПАР): аніонної ПАР – натрій n -додецилсульфату ($n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{OSO}_3\text{Na}$, ККМ $\sim 8 \times 10^{-3}$ М) та цвітер-іонної ПАР

– цетилдиметиламонійпропансульфонату ($\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{N}^+\text{CH}_3\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{SO}_3^-$, ККМ $\sim 5 \times 10^{-5}$ М).

Розраховано константи ступінчастої дисоціації речовини у воді та «уявні» («apparent») константи ступінчастої дисоціації (K_a^a) в міцелярних системах. Результати показали, що в міцелярних розчинах аніонної ПАР значення pK_{a1} та pK_{a2} збільшуються порівняно з водними розчинами через додатковий внесок електростатичної складової міцелярної поверхні, якою зв'язується субстрат. У міцелярних розчинах цвітер-іонної ПАР значення констант дисоціації досліджуваної речовини змінюються незначно порівняно з водними розчинами, що свідчить про низький розподіл речовини між водною фазою та міцелярною псевдофазою, унаслідок нейтральної поверхні міцел цвітер-іонної ПАР.

Висновки. Досліджено кислотно-основні та спектральні характеристики вперше синтезованої субстанції 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-а]піримідину протигрибкової дії у воді та у міцелярних розчинах аніонної та цвітер-іонної ПАР. Розраховано константи ступінчастої дисоціації речовини у всіх досліджуваних системах.

Вступ. Актуальним завданням медичної та фармацевтичної хімії сьогодні залишається пошук активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та їх стандартизація. Не менш важливим в процесі створення нових лікарських засобів є етап досліджень фізико-хімічних властивостей нових речовин. Таким чином, ще на стадії фармацевтичної розробки формулюється алгоритм проведення наукових досліджень, що визначають аналітичне забезпечення якості лікарських засобів (ЛЗ). Ключовими компонентами досліджень є вивчення фізико-хімічних властивостей, які суттєво впливають на характеристики ЛЗ, визначають умови його виробництва і застосування, методи контролю якості. Наприклад, вивчення протолітичних властивостей дозволяє розширити уявлення щодо поведінки речовини у різноманітних біологічних середовищах [1, 2].

Для моделювання біологічних систем найчастіше використовують організовані розчини, зокрема міцелярні [3]. Використання супрамолекулярних асоціатів у фармації дозволяє впливати на фізичні та хімічні властивості субстанцій, які зумовлюють їхню біологічну доступність та активність в організмі людини, а також впливають на стійкість та розчинність біологічно активних речовин (БАР) при створенні ліків спрямованої доставки.

До організованих розчинів належать розчини, які в об'ємній фазі розчинника містять наночастинки, наприклад міцели поверхнево-активних речовин (ПАР), що утворюють псевдофазу. Це зумовлює існування локального ефекту, тобто взаємодію субстратів з наоагрегатами [3–5]. Займаючи навіть від 0,1 до 1 % об'єму розчину, міцели ПАР істотно впливають на стан кислотно-основної рівноваги за рахунок зв'язування учасників реакції псевдофазою. Практично повне (понад 99 %) зв'язування можливе або у випадку протилежності зарядів поверхні міцел й іонів, або у випадку дуже низької розчинності молекулярних форм.

Для кількісної характеристики речовин в організованих розчинах використовують поняття «уявної» («*apparent*») константи дисоціації, K_a^a ($HR^z \rightleftharpoons R^{z-1} + H^+$) [3, 7, 8]. «Уявна» константа дисоціації визначається методами спектрофотометрії так само, якби речовина була уведена у водний розчин, який не містить ПАР [3, 7, 8]:

$$pK_a^a = pH_w + \lg \frac{[HR^z]}{[R^{z-1}]} = pH_w + \lg \frac{(A_{R^{z-1}} - A)}{(A - A_{HR^z})} \quad (1)$$

де значення pH_w характеризує об'ємну (водну) фазу і визначається потенціометрично; $A_{R^{z-1}}$ та A_{HR^z} – абсорбція розчину речовини при обраній довжині хвилі, що відповідає повному перетворенню речовини в одну з крайніх форм; A – абсорбція розчину, в якому співіснують обидві форми субстрату.

В основі загальноовизнаної електростатичної моделі для індикаторів, повністю зв'язаних міцелярною псевдофазою, лежить рівняння:

$$pK_a^a = K_a^w + \lg \frac{Y_{R^{z-1}}}{Y_{HR^z}} + \lg \frac{f_{R^{z-1}}^m}{f_{HR^z}^m} - \frac{\psi F}{2.3RT}, \quad (2)$$

де значення pK_a^a відповідає умовам повного зв'язування спряжених форм субстрату псевдофазою, pK_a^w – показник термодинамічної константи дисоціації у водному розчині, Y_i – коефіцієнт активності переносу i -ї частинки із водної фази у псевдофазу, який відображає природу її сольватації, f_i^m – концентраційний коефіцієнт активності i -ї частинки, ψ – електростатичний потенціал в області локалізації зв'язаних іонів або молекул. Перші три доданки правої частини рівняння (2) позначають через pK_a^i (K_a^i – «внутрішня» («*intrinsic*») константа дисоціації) [3, 7, 8].

Мета роботи – дослідження протолітичних властивостей та спектральних характеристик 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-а]піримідину в міцелярних розчинах аніонної та цвітеріонної ПАР.

Матеріали і методи. Об'єктом дослідження обрано вперше синтезовану субстанцію протигрибкової дії 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-а]піримідин; в попередніх наших публікаціях було описано методику одержання та біологічну активність цієї речовини [6].

Реактиви, які використано у роботі: *n*-додецилсульфат натрію (ДСН) виробництва «Sigma-Aldrich» (США); NaOH («хч»), CH₃COOH («хч»), H₃PO₄ марки («хч»), Na₂B₄O₇·10 H₂O («хч») і HCl («хч») вітчизняного виробництва.

У роботі використовували стандартну спектрофотометричну методику. Електронні спектри поглинання 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-а]піримідину в міцелярних розчинах ПАР вимірювали при постійному значенні іонної сили, I , з різними значеннями рН та при різній концентрації досліджуваної речовини. Іонну силу створювали додаванням натрій хлориду з урахуванням внеску буферних компонентів, вона становила 0.05 моль/л в усіх дослідках.

У роботі використовували аналітичні ваги Mettler Toledo AB 204, рН-метр «Seven Easy» фірми «Mettler Toledo» (Швейцарія), з комбінованим скляним електродом (електрод калібрували з використанням стандартних буферних розчинів рН 1.68, 4.01, 6.86, 9.18). Всі вимірювання проводили при температурі 25°C.

Вимірювання світлопоглинання проводили на спектрофотометрі Specord 200 фірми Analytic Jena. Використовували кварцеві кювети (довжина поглинаючого шару, l , 1 см). Вимірюване значення абсорбції було не нижче 0.1 та не вище 1.3. Визначення абсорбції досліджуваних розчинів із різними значеннями рН здійснювали відносно розчину порівняння, який містив всі компоненти, крім досліджуваної речовини. Похибка вимірювання поглинання ± 0.005 одиниць, похибка значень pK_{ai}^a менше 0.1.

Використовували мірний посуд (колби, піпетки) 1 класу точності (клас точності А).

Результати й обговорення. Кислотно-основні рівноваги субстрату у водних розчинах було досліджено на основі змін в УФ-спектрах, які спостерігаються при поступовій зміні рН розчину. За результатами експерименту визначено, що в інтервалі кислотності від рН = 0 до рН = 12 спектри поглинання 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-а]піримідину мають дві ізобестичні точки, які характеризують дві протолітичні рівноваги: $R + H^+ \leftrightarrow HR^+$ та $HR^+ + H^+ \leftrightarrow H_2R^{2+}$ (рис. 1).

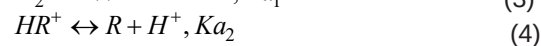
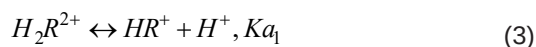
Встановлено, що в дуже кислому середовищі (3 М HCl) досліджувана речовина існує в формі дикатіону H_2R^{2+} . При збільшенні величини рН середовища з'являється форма HR^+ , яка існує в діапазоні рН від 4 до 7, а в лужних водних розчинах в діапазоні рН = 7–12 спостерігається молекулярна депротонувана форма R .

Залежність світлопоглинання від рН середовища представлена на рисунку 2 біля значень λ_{\max} форми HR^+ в інтервалі кислотності від 3 М HCl до рН 12.

Кислотно-основні рівноваги 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-а]піримідину в водних розчинах у зазначеному вище інтервалі кислотності наведено на схемі 1.

Спектральні характеристики досліджуваної речовини у воді представлено в таблиці 1.

Таким чином, 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-а]піримідин дисоціює у розчинах за двома ступенями:



З метою моделювання поведінки досліджуваної речовини, яка є перспективною як протигрибковий лікарський засіб [8], у біологічних середовищах було дослід-

Таблиця 1

Спектральні характеристики 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-а]піримідину у водних розчинах

Протолітична форма	$\lambda_{\max} (\pm 1 \text{ нм})$
R	276 нм; 320 нм
HR^+	257 нм; 318 нм
H_2R^{2+}	277 нм

джено спектральні та кислотно-основні властивості молекули в мицелярних розчинах. Відомо, що саме мицелярні розчини як моделі біологічних систем є ультрамікрогетерогенними середовищами та впливають на характеристики хімічної рівноваги речовин при зв'язуванні останніх наночастинками псевдофази [3, 7, 8].

У мицелярних розчинах константи кислотно-основної рівноваги субстрату змінюються порівняно з водним розчином (рівняння (2)), якщо спряжені протолітичні форми речовини частково або повністю зв'язані мицелами, тобто розподіляються між водною фазою і псевдофазою [9–11].

Зв'язування речовин мицелами іонних ПАВ відбувається за рахунок електростатичних та гідрофобних взаємодій [9–11]. У разі іонних мицел із зарядом поверхні однойменним до заряду протолітичних форм електростатичне відштовхування буде перешкоджати зв'язуванню [3, 9–11].

Відмінність показника «уявної» константи кислотно-основної дисоціації pK_a^a від такої у воді pK_a^w викликана ефектом середовища

$$\Delta pK_a^a = pK_a^a - K_a^w = \lg \frac{\gamma_{R^{z-1}}}{\gamma_{HR^z}} + \lg \frac{f_{R^{z-1}}^m}{f_{HR^z}^m} - \frac{\psi F}{2.3RT},$$

який зумовлено як сольватаційною, так і електростатичною складовою (див. рівн. (2)) [3, 7, 9–11].

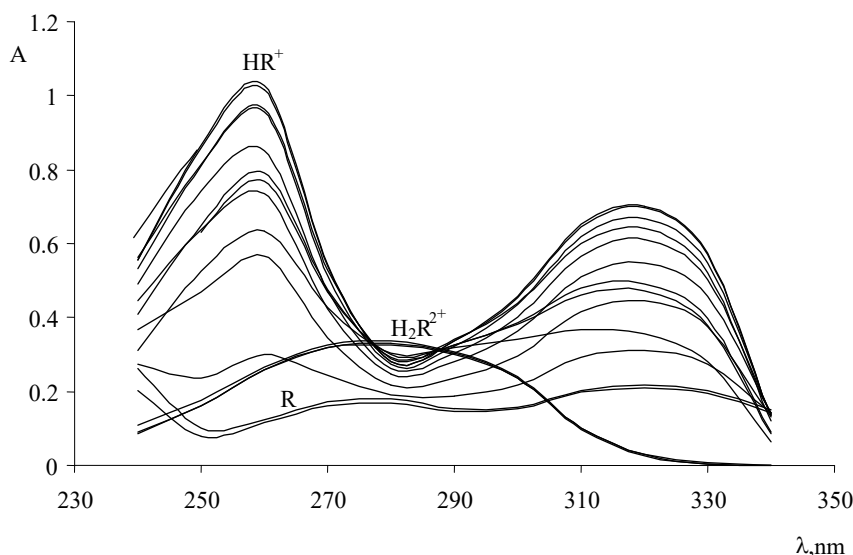


Рис. 1. Електронні спектри поглинання 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-а]піримідину у водних розчинах різної кислотності. Ізобестична точка при 248 нм відповідає рівновазі $R + H^+ \leftrightarrow HR^+$, а при 298 нм – рівновазі $HR^+ + H^+ \leftrightarrow H_2R^{2+}$.

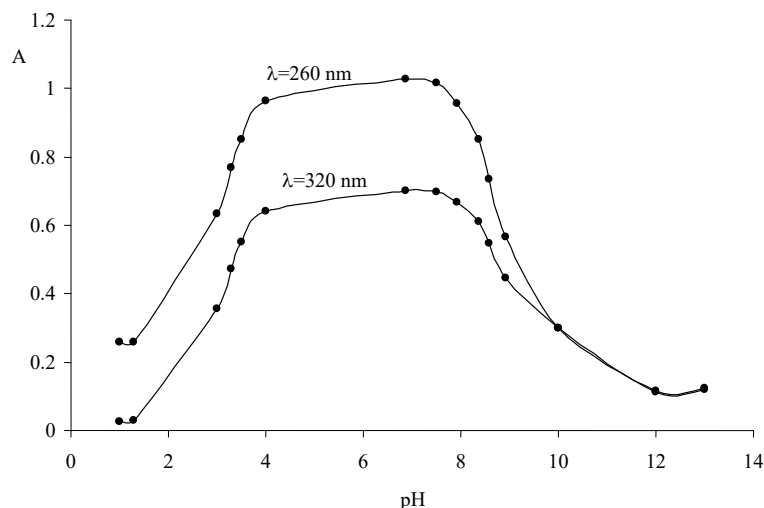


Рис. 2. Залежність світлопоглинання водних розчинів субстрату від pH розчину.

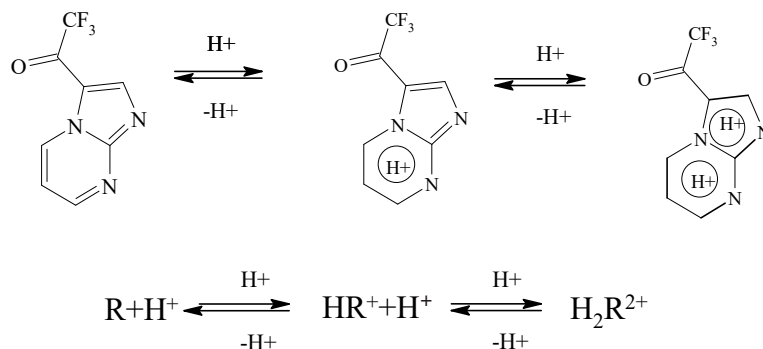
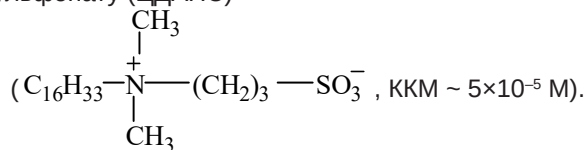


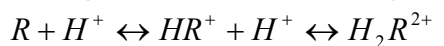
Схема 1. Протолітичні рівноваги 3-(трифлуороацетил)-імідазо[1,2-а]піримідину у водних розчинах.

Ми вивчили поведінку субстрату в мицелярних розчинах ПАР різного типу: аніонної ПАР – натрій *n*-додецилсульфату ($n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{OSO}_3\text{Na}$, ККМ $\sim 8 \times 10^{-3}$ М) та цвітер-іонної ПАР – цетилдиметиламонійпропілсульфонату (ЦДАПС)



При цьому слід зазначити, що мицели ЦДАПС можуть впливати на спектральні та кислотно-основні властивості так само, як мицели катіонних ПАР при локалізації реагентів в області амонієвого центра молекули ПАР [3, 11]. У деяких випадках при фіксуванні субстрату біля сульфатної групи або між зарядженими центрами – як аніонні або неіонні мицели відповідно [3, 11].

Одержані спектральні дані субстрату в мицелярних розчинах обох ПАР вказують на те, що в інтервалі кислотності від 3 М НСІ до pH 12, так само як і у водних розчинах, мають місце дві рівноваги:



Залежність світлопоглинання розчину субстрату від pH у мицелярному розчині ДСН (1×10^{-2} М) представлена на рисунку 3. Аналогічні залежності було одержано у мицелярному розчині з концентрацією ДСН 5×10^{-2} М.

Спектри поглинання форм R , HR^+ і H_2R^{2+} у мицелярних розчинах ЦДАПС представлено на рисунку 4. Максимуми спектрів поглинання 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-а]піримідину в мицелярних розчинах порівняно з водними розчинами практично не змінюються (див. табл. 1 та табл. 2).

На підставі одержаних даних нами розраховано «уявні» константи дисоціації 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-а]піримідину в досліджуваних системах (табл. 3).

При варіюванні концентрації ДСН значення pK_{a1}^a та pK_{a2}^a не змінюються, що свідчить про повне зв'язування усіх спряжених форм субстрату мицелами. Значення ΔpK_{a1}^a та ΔpK_{a2}^a у мицелярних розчинах аніонної ПАР складають у середньому 0.2 та 0.5 відповідно, що свідчить про стабілізацію форм монокатіону HR^+ та дикатіону H_2R^{2+} негативно зарядженою поверхнею мицел ДСН, причому у разі форми H_2R^{2+} більшою мірою. Це призводить до зміщення рівноваг

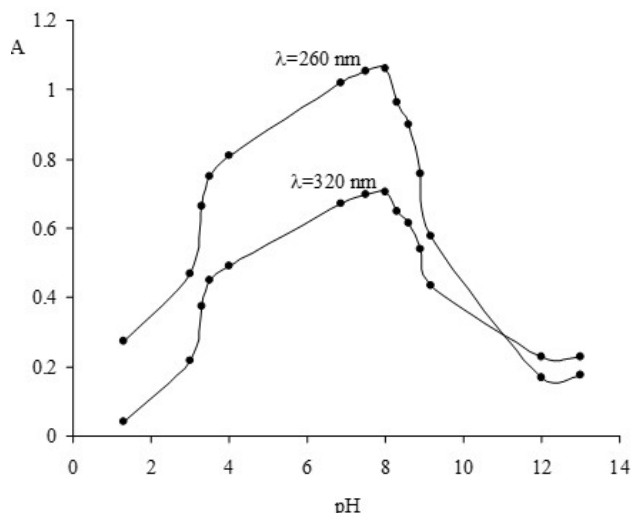


Рис. 3. Залежність світлопоглинання 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-а]піримідину у мицелярному розчині ДСН (1×10^{-2} М) від рН водної фази.

(3) та (4) у бік катіонних форм та зменшення дисоціації. Збільшення значень pK_{a1}^a та pK_{a2}^a субстрату пояснюється рівнянням (2) через додатковий внесок електростатичної складової $(-\frac{\Psi F}{2.303RT})$.

Отримані результати щодо поведінки досліджуваної речовини в розчинах аніонної ПАР стали підґрунтям для розробки методики визначення супровідних домішок, яка була запропонована до проекту методів контролю якості субстанції [9].

Щодо кислотно-основної дисоціації 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-а]піримідину у мицелярному розчині цвітеріонної ПАР, то значення pK_{a1}^a та pK_{a2}^a не змінюються порівняно з такими для водних розчинів, тобто усі спряжені форми субстрату залишаються у водній фазі та зовсім не зв'язуються мицелами ЦДАПС, що не є характерною поведінкою для органічних сполук у мицелярному середовищі [10–12].

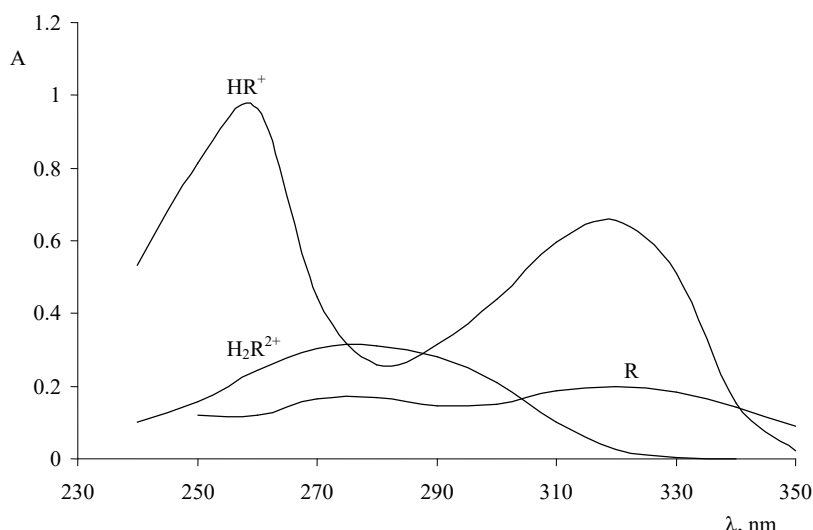


Рис. 4. Електронні спектри поглинання R , HR^+ , H_2R^{2+} форм 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-а]піримідину у розчині ЦДАПС (1×10^{-2} М).

Таблиця 2

Спектральні характеристики 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-а]піримідину у мицелярних розчинах

Мицелярний розчин	$\lambda_{\max} (\pm 1 \text{ нм})$		
	R	HR^+	H_2R^{2+}
ДСН 1×10^{-2} М	276 нм; 320 нм	257 нм; 320 нм	277 нм
ДСН 5×10^{-2} М	276 нм; 320 нм	256 нм; 318 нм	277 нм
ЦДАПС 1×10^{-2} М	276 нм; 320 нм	257 нм; 318 нм	277 нм

Таблиця 3

Значення pK_a^a 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-а]піримідину у розчинах

Система розчинників	pK_{a1}^a	ΔpK_{a1}^a	pK_{a2}^a	ΔpK_{a2}^a
H_2O (pK_a^w)	8.93±0.05	—	3.02±0.05	—
ДСН 1×10 ⁻² М	9.14±0.04	0.21	3.57±0.04	0.55
ДСН 5×10 ⁻² М	9.20±0.05	0.27	3.42±0.05	0.40
ЦДАПС 1×10 ⁻² М	9.01±0.03	0.08	2.99±0.03	-0.03

Висновки. 1. Спектрофотометричним методом досліджено кислотно-основні рівноваги вперше синтезованої речовини протигрибкової дії (3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-а]піримідину) у воді та у мицелярних розчинах аніонної та цвітеріонної ПАР.

2. Встановлено, що для 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-а]піримідину існує дві рівноваги у водних і мицелярних розчинах $R + H^+ \leftrightarrow HR^+ + H^+ \leftrightarrow H_2R^{2+}$ в інтервалі кислотності від 3 М НСІ до рН 12.

3. Встановлено, що спектральні характеристики протолітичних форм 3-(трифлуороацетил)імідазо[1,2-а]піримідину у воді та у мицелярних розчинах аніонної та цвітеріонної ПАР залишаються практично однаковими і не змінюються при переході від води до мицел ПАР. Так, значення довжини хвилі максимуму поглинання для форм R , HR^+ та H_2R^{2+} субстрату у воді дорівнюють 276, 320 нм; 257, 318 нм та 277 нм відповідно.

4. Розраховано значення pK_{a1}^a та pK_{a2}^a 3-(триф-

луороацетил)імідазо[1,2-а]піримідину у воді та у мицелярних розчинах аніонної та цвітеріонної ПАР. Величини показників константи дисоціації субстрату у воді pK_a^w за першим та другим ступенем складають 8.93 та 3.02 відповідно.

5. Значення ΔpK_{a1}^a та $\Delta pK_{a2}^a = (pK_a^a - K_a^w)$ у мицелярних розчинах аніонної ПАР складають 0.2 і 0.5 відповідно, що свідчить про зв'язування спряжених форм речовини негативно зарядженою поверхнею мицел ДСН. У разі мицелярного розчину цвітеріонної ПАР значення pK_{a1}^a та pK_{a2}^a не змінюються порівняно з такими ж для водних розчинів, тобто усі спряжені форми субстрату залишаються у водній фазі. Це дозволяє рекомендувати застосування ДСН для модифікації обернено-фазового варіанту ВЕРХ-методу її визначення.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

ПРОТОЛИТИЧЕСКИЕ РАВНОВЕСИЯ 3-(ТРИФТОРАЦЕТИЛ)ИМИДАЗО[1,2-а]ПИРИМИДИНА В МИЦЕЛЛЯРНЫХ РАСТВОРАХ АНИОННОГО И ЦВИТЕР-ИОННОГО ПАВ

О. А. Завада,¹ Н. А. Водолазкая,² И. А. Журавель³

Харьковский национальный медицинский университет¹

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина²

Харьковская медицинская академия последипломного образования³

o.o.zavada@ukr.net

Цель работы. Исследование протолитических свойств и спектральных характеристик противогрибковой субстанции 3-(трифторацетил)-имидазо [1,2-а]пиримидина в мицеллярных растворах анионного и цвитер-ионного поверхностно-активных веществ.

Материалы и методы. В работе использовали стандартную спектрофотометрическую методику с потенциометрическим контролем pH водной фазы.

Результаты и обсуждение. В водных растворах 3-(трифторацетил)имидазо[1,2-а]пиримидина существуют два протолитических равновесия: в щелочных растворах наблюдается молекулярная депротонированная форма R; форма HR^+ существует в диапазоне pH от 7 до 4, дикатион H_2R^{2+} существует в сильно кислой среде (pH <1).

В работе исследованы кислотно-основные свойства и спектральные характеристики 3-(трифторацетил)имидазо[1,2-а]пиримидина в мицеллярных растворах поверхностно-активных веществ (ПАВ): анионного ПАВ -

натрий н-додецилсульфата ($H-C_{12}H_{25}OSO_3Na$, ККМ $\sim 8 \times 10^{-3}$ М) и цвистер-ионного ПАВ – цетилдиметиламмонийпро-

пансульфоната ($C_{16}H_{33}-N^+(CH_3)_2-(CH_2)_3-SO_3^-$, ККМ $\sim 5 \times 10^{-5}$ М).

Рассчитаны константы ступенчатой диссоциации вещества в воде и «кажущиеся» («apparent») константы ступенчатой диссоциации (K_a^a) в мицеллярных системах.

Результаты показали, что в мицеллярных растворах анионного ПАВ значения pK_{a1}^a и pK_{a2}^a увеличиваются по сравнению с водными растворами, в результате дополнительного вклада электростатической составляющей мицеллярной поверхности, которой связывается субстрат. В мицеллярных растворах цвистер-ионного ПАВ значения констант диссоциации исследуемого вещества незначительно изменяются по сравнению с водными растворами, что свидетельствует о небольшом распределении вещества между водной фазой и мицеллярной псевдофазой, вследствие нейтральной поверхности мицелл цвистер-ионного ПАВ.

Выводы. Исследованы кислотно-основные и спектральные характеристики впервые синтезированной субстанции 3-(трифторацетил)имидазо[1,2-а]пиримидина, обладающей противогрибковым действием, в воде и в мицеллярных растворах анионного и цвистер-ионного ПАВ. Рассчитаны константы ступенчатой диссоциации вещества во всех исследуемых системах.

Ключевые слова: имидазол; константа диссоциации; мицеллярные растворы; поверхностно-активные вещества; спектры поглощения.

PROTOLYTIC EQUILIBRIA 3-(TRIFLUOROACETHYL)IMIDAZO[1,2-a]PYRIMIDINE IN MICELLAR SOLUTIONS OF ANIONIC AND ZWITTERIONIC SURFACTANTS

O. O. Zavada¹, N. O. Vodolazka², I. O. Zhuravel³

Kharkiv National Medical University¹

V. Karazin Kharkiv National University²

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education³

o.o.zavada@ukr.net

The aim of the work. To research the protolytic properties and spectral characteristics of the first synthesized 3-(trifluoroacetyl)imidazo[1,2-a] pyrimidine, promising as antifungal agent, in micellar solutions of anionic and zwitterionic surfactants.

Materials and Methods. The standard spectrophotometric method with potentiometric control of the pH of the aqueous phase was used in the work.

Results and Discussion. There are two protolytic equilibria in the aqueous solutions of 3-(trifluoroacetyl)imidazo[1,2-a] pyrimidine: in the alkaline solutions, a molecular deprotonated form R is observed; the HR^+ form exists in the range of pH from 7 to 4, dication H_2R^{2+} appears in a strongly acidic medium (pH < 1).

The acid-base properties and spectral characteristics of the new derivative imidazole in micellar solutions of surfactants have been investigated in this work: anionic surfactant – sodium n-dodecyl sulfate ($H-C_{12}H_{25}OSO_3Na$, CMC $\sim 8 \times 10^{-3}$ М) and

a zwitterionic surfactant – cetyldimethylammonium propane sulfonate ($C_{16}H_{33}-N^+(CH_3)_2-(CH_2)_3-SO_3^-$, CMC $\sim 5 \times 10^{-5}$ М).

The constants of the stepwise dissociation of substance in water and the "apparent" constants of dissociation (K_a^a) in the micellar systems are calculated.

The results showed that in the micellar solutions of anionic surfactants the values pK_{a1}^a and pK_{a2}^a are increased in comparison with aqueous solutions due to the additional contribution of the electrostatic component of the micellar surface which binds by the substrate. In the micellar solutions of the zwitterionic surfactant, the values of the dissociation constants of the test substance slightly change in comparison with the aqueous solutions, indicating a low distribution of the imidazole derivative between the aqueous phase and the micellar pseudo-phase, because of the neutral surface of the micelle of the zwitterionic surfactant.

Conclusions. The acid-base and spectral characteristics of the first synthesized 3-(trifluoroacetyl)imidazo[1,2-a]pyrimidine, promising as an antifungal agent, in water and in micellar solutions of anionic and zwitterionic surfactants were investigated. The constants of the stepwise dissociation of substance in all investigated systems were calculated.

Key words: imidazole derivative; dissociation constant; micellar solutions of surfactants; absorption spectra.

Список літератури

1. Grujić M. Protolytic equilibria of sartans in micellar solutions of differently charged surfactants / M. Grujić, M. Popović, G. Popović [et al.] // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2016. – Vol. 105 (8) – P. 2444–2452.
2. Popović-Nikolic M. R. The effect of nonionic surfactant Brij 35 on solubility and acid–base equilibria of verapamil / M. R. Popović-Nikolic, G. V. Popovic, D. D. Agbaba // *J. Chem. Eng. Data*. – 2017. – Vol. 62 (6). – P. 1776–1781.
3. Водолазкая Н. А. Кислотно-основные равновесия индикаторных красителей в организованных растворах / Н. А. Водолазкая, Н. О. Мchedlov-Петросян. – Х. : ХНУ им. В. Н. Каразина, 2014. – 460 с.
4. Popovic M. R. The effects of anionic, cationic, and non-ionic surfactants on acid–base equilibria of ACE inhibitors / M. R. Popovic, G. V. Popovic, D. D. Agbaba // *J. Chem. Eng. Data*. – 2013. – Vol. 58 (9). – P. 2567–2573.
5. Abdel-Fattah L. Enhanced spectrophotometric determination of Losartan potassium based on its physicochemical interaction with cationic surfactant / L. Abdel-Fattah, L. Abdel-Aziz, M. Gaied // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2015. – Vol. 136. – P. 178–184.
6. Синтез та вивчення похідних імідазо[1,2-а]піримідину як потенційних протигрибкових засобів / О. О. Завада, О. В. Борисов, О. М. Щербак [та ін.] // *Укр. біофармац. журн.* – 2013. – №5 (28). – С. 50 – 54.
7. Мchedlov-Петросян Н. О. Дифференцирование силы органических кислот в истинных и организованных растворах / Н. О. Мchedlov-Петросян. – Х. : ХНУ им. В. Н. Каразина, 2004. – 322 с.
8. Водолазкая Н. А. Ультрамикрогетерогенные системы, их влияние на кислотно-основные равновесия и сольватохромные свойства индикаторов : учеб.-метод. пособие / Н. А. Водолазкая, Ю. В. Исаенко, С. Т. Гора. – Х. : ХНУ им. В. Н. Каразина, 2006. – 64 с.
9. Розробка та валідація методики визначення супровідних домішок у субстанції 3-(трифлюороацетил)-імідазо[1,2-а]піримідину на стадії фармацевтичної розробки лікарського препарату / О. О. Завада, В. І. Гусаров, С. М. Губарь [та ін.] // *Управління, економіка та забезпечення якості у фармації*. – 2013. – № 5. – С. 4–8.
10. Medium effects on the prototropic equilibria of fluorescein fluoro derivatives in true and organized solution / N. O. Mchedlov-Petrosyan, N. A. Vodolazkaya, Yu. A. Gurina [et al.] // *J. Phys. Chem.* – 2010. – Vol. 114, No. 13. – P. 4551–4564.
11. Mchedlov-Petrosyan N. O. Acid-base equilibrium in aqueous micellar solutions of surfactants / N. O. Mchedlov-Petrosyan, N. A. Vodolazkaya, N. N. Kamneva // In: *Micelles: Structural Biochemistry, Formation and Functions and Usage*. – 2013. – N. Y.: Nova Publishers, 2013. – 321 p. (Chapter 1. – P. 1–71.)
12. Водолазкая Н. А. Кислотно-основные и таутомерные равновесия флуоресцеина в смешанных мицеллах цвиттерионного сульфобетаинового ПАВ с катионным, анионным и неионным ПАВ / Н. А. Водолазкая // *Химия, физика и технология поверхности*. – 2014. – Т. 5, № 1. – С. – 64–73.

References

1. Grujić M, Popović M, Popović G, Nikolic, Agbaba D. Protolytic equilibria of sartans in micellar solutions of differently charged surfactants. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016;105(8): 2444–52. DOI:10.1016/j.xphs.2016.06.007.
2. Popović-Nikolic MR, Popovic GV, Agbaba DD. The effect of nonionic surfactant Brij 35 on solubility and acid–base equilibria of verapamil. *J Chem. Eng. Data*. 2017;62(6): 1776–81. DOI: 10.1021/acs.jced.6b00864.
3. Vodolazkaya NA, Mchedlov-Petrosyan NO. Acid-base equilibrium indicator dyes in organized solutions. [Кислотно-основные равновесия индикаторных красителей в организованных растворах] Kharkiv: KhNU im. V. N. Karazina. 2014. Russian.
4. Popovic MR, Popovic GV, Agbaba DD. The effects of anionic, cationic, and nonionic surfactants on acid–base equilibria of ACE inhibitors. *J Chem Eng Data*. 2013;58(9): 2567–73. DOI: 10.1021/je400397p.
5. Abdel-Fattah L, Abdel-Aziz L, Gaied M. Enhanced spectrophotometric determination of Losartan potassium based on its physicochemical interaction with cationic surfactant. *Spectrochimica Acta Part: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2015;136: 178–84. DOI:10.1016/j.saa.2014.09.007
6. Zavada OO, Borysov OV, Shcherbak OM, Zhuravel IO, Kovalenko SM. [Synthesis and study of derivatives of imidazo [1,2-a] pyrimidine as potential antifungal agents] *Ukr biofarmats zhurn*. 2013;5(28): 50–4. Ukrainian.
7. Mchedlov-Petrosyan NO. Differentiation of the strength of organic acids in true and organized solutions. [Дифференцирование силы органических кислот в истинных и организованных растворах] Kharkiv: KhNU im. V. N. Karazina. 2004. Russian.
8. Vodolazkaya, NA, Isaenko YuV, Goga ST. Ultramicroheterogeneous systems, their effect on acid-base equilibria and solvatochromic properties of indicators: guidelines. [Ультрамикрогетерогенные системы, их влияние на кислотно-основные равновесия и сольватохромные свойства индикаторов: учеб.-метод. пособие] Kharkiv: KhNU im. V.N. Karazina; 2006. Ukrainian.
9. Zavada OO, Gusarov VI, Gubar SM, Zhuravel IO, Kovalenko SM. [Development and validation of the method

- of determination of the accompanying impurities in the substance 3-(trifluoroacetyl) imidazo [1,2-a] pyrimidine at the stage of pharmaceutical preparation of the drug] Upr ekonomika ta zabezp. yakosti v farmatsii. 2013;5(31): 4-8. Ukrainian.
10. Mchedlov-Petrosyan NO, Vodolazkaya NA, Gurina YuA, Sun WC, Gee KR. Medium effects on the prototropic equilibria of fluorescein fluoro derivatives in true and organized solution. J Phys Chem. 2010;114(13): 4551-64. DOI: 10.1021/jp909854s.
11. Mchedlov-Petrosyan NO, Vodolazkaya NA, Kamneva NN. Acid-base equilibrium in aqueous micellar solutions of surfactants. In: Micelles: Structural Biochemistry, Formation and Functions and Usage. 2013. N. Y.: Nova Publishers, 2013.
12. Vodolazkaya NA. [Acid-base and tautomeric equilibria of fluorescein in mixed micelles of zwitterionic sulfobetaine surfactant with cationic, anionic and non-ionic surfactant]. Khimiya, fizika i tekhnologiya poverkhnosti. 2014;5(1): 64-73. Russian.

Відомості про авторів:

Завада О. О. – канд. фармацевт. н., старший викладач каф. медичної та біоорганічної хімії, Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна. E-mail: o.o.zavada@ukr.net, ORCID 0000-0002-2963-7676.

Водолазська Н. О. – д. хім. н., проф., проф. каф. фізичної хімії, Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна. E-mail: vodolazkaya@karazin.ua, ORCID 0000-0002-9718-5384.

Журавель І. О. – д. хім. н., проф., зав. каф. клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації, Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна. E-mail: irina.tox@gmail.com, ORCID 0000-0001-6558-1916.

Information about authors:

Zavada O. O. – PhD (Pharmacy), Senior teacher of the Medical and Bioorganic Chemistry Department, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine. E-mail: o.o.zavada@ukr.net, ORCID 0000-0002-2963-7676.

Vodolazka N. O. – DS (Chemistry), Professor, Professor of the Physical Chemistry Department, V. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine. E-mail: vodolazkaya@karazin.ua, ORCID 0000-0002-9718-5384.

Zhuravel I. O. – DS (Chemistry), Professor, Chief of the Clinical Biochemistry, Forensic Medical Toxicology and Pharmacy Department, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine. E-mail: irina.tox@gmail.com, ORCID 0000-0001-6558-1916.